

**Über den Einfluß von Pyridoxin und
Pyridoxalphosphat auf die Desaminierung
der Glutaminsäure beim Menschen**

Ida Schneeberger



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus der Medizinischen Poliklinik der Universität München
Direktor: Dr. W. SEITZ

ÜBER DEN EINFLUSS VON PYRIDOXIN UND PYRIDOXALPHOSPHAT
AUF DIE DESAMINIERUNG DER GLUTAMINSÄURE BEIM MENSCHEN



Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfasst und einer Hohen Medizinischen Fakultät der
Ludwig - Maximilians - Universität zu München

vorgelegt von

IDA SCHNEEBERGER

aus

Abensberg

München 1958

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Professor Dr. W. SEITZ

Dekan: Professor Dr. W. BÜNGELER

Tag der mündlichen Prüfung: 10. 6. 1958

INHALTSÜBERSICHT

	Seite
I. GLUTAMINSÄURE und ihre Bedeutung im intermediären Stoffwechsel	5
II. VITAMIN B ₆	
1. Avitaminose	7
2. Wirkung im intermediären Stoffwechsel	8
3. Therapeutische Verwendung	10
III. GEDANKEN ZUR EIGENEN THEMASTELLUNG	10
IV. METHODIK	
1. Durchführung der Versuche	11
2. Bestimmung der α -Ketoglutar säure im Serum	12
3. Test	12
4. Berechnung	13
V. ERGEBNISSE	13
VI. DISKUSSION	14
VII. ZUSAMMENFASSUNG	15
VIII. TABELLEN	17
IX. LITERATURVERZEICHNIS	19

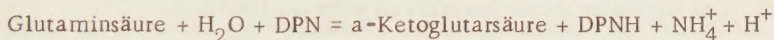
I. DIE GLUTAMINSÄURE

UND IHRE BEDEUTUNG IM INTERMEDIÄREN STOFFWECHSEL:

Die Glutaminsäure konnte erstmals 1866 aus dem Weizenkleber von Ritthausen (1) isoliert werden. Sie gehört zu den L-Aminosäuren und stellt einen mengenmäßig sehr bedeutenden Baustein der meisten pflanzlichen und auch vieler tierischer Eiweißkörper dar. Eine besondere Bedeutung gewann die Glutaminsäure durch die Erforschung des intermediären Stoffwechsels. Sie nimmt vor allem im Eiweißstoffwechsel eine dominierende Stellung ein, und steht daher seit Jahren im Mittelpunkt vieler interessanter Untersuchungen. Unter den durch Enzyme katalysierten Umsetzungen sind vier Reaktionen von besonderer Wichtigkeit:

1. Die oxydative Desaminierung

Es handelt sich bei dieser Reaktion um einen Vorgang, der sich vorwiegend im Gehirn und Nervengewebe abspielt, und nach folgendem Schema abläuft (2,3,):



2. Die Transaminierung

Ebenso fundamental wie die Desaminierung ist die Bedeutung der Umaminierungsreaktionen, die im Gehirn, im Herzen, in der Leber, im Muskel und im Tumorgewebe vorkommen (4). Es handelt sich bei diesen Reaktionen um die Übertragung der Aminogruppe einer Aminosäure auf eine Ketosäure. Dabei entsteht aus der Aminosäure und der Ketosäure zunächst eine Zwischenverbindung, die durch intramolekuläre Oxydoreduktion eine Spaltung erfährt (5). Die Reaktion verläuft unter gekoppelter Wirkung von Dehydrasen und Transaminasen, die die NH_2 -Gruppe auf andere Ketosäuren unter Bildung neuer Aminosäuren übertragen (6,7,8,). Man zieht heute vor allem folgende Umsetzungen in Betracht:

Glutaminsäure + Oxalsäure $\rightleftharpoons$ α -Ketoglutarsäure + Asparaginsäure

Glutaminsäure + Brenztraubensäure $\rightleftharpoons$ α -Ketoglutarsäure + Alanin

Die prosthetische Gruppe der Transaminasen, die diese beiden Reaktionen katalysieren wurden als Pyridoxalphosphat indentifiziert (9, 10,).

3. Die Dekarboxylierung

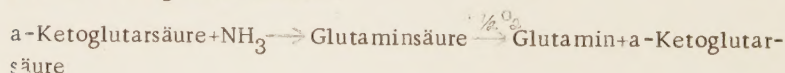
Dieser Vorgang der Dekarboxylierung unter Bildung von gamma-Aminobuttersäure spielt sich im Gehirn ab, sodaß diese Substanz dort in erheblichen Mengen bei zahlreichen Tieren nachgewiesen werden konnte (11). Gleichzeitig bewiesen Untersuchungen in vitro die Fähigkeit des Gehirngewebes zu dekarboxylieren (12). Auch bei dieser Reaktion wird Pyridoxalphosphat als Coency m benötigt.

4. Die Amidbildung

Einigen Untersuchern fiel auf, daß durch oxydative Desaminierung kein freies Ammoniak entstand, wie es der Theorie entspräche. Eine Aufklärung brachten Versuche, die zeigten, daß Gehirnschnitte bei Anwesenheit von Glukose aus Glutaminsäure Glutamin synthetisieren können (13). Der Aktivator dieser Reaktion ist eine Glutaminase.

Neben diesen Reaktionen im intermediären Stoffwechsel hat die Glutaminsäure noch weitere wichtige Funktionen im Organismus die als Grundlage für einige pharmakologische Anwendungsmöglichkeiten dienen.

So zeigten neuere Untersuchungen, daß es bei elektrisch ausgelösten Konvulsionen zu einer Häufung von Ammoniak im Gehirn kommt (14). Die hieraus abgeleitete Folgerung, daß auch bei normaler Funktion des Gehirns Ammoniak entstehe, konnte durch Versuche an Gehirnschnitten in vitro bestätigt werden (15). Hohe Dosen von Ammoniak sind also stark toxisch für das ZNS, so daß es durch i. v. Injektion von Ammoniumsalzen zu Konvulsionen kommen kann, wenn der NH_3 -Gehalt im Gehirn 9 mg % erreicht (14). An dieser Stelle greift die Glutaminsäure ein. Es kommt zu folgender Reaktion:



In ähnlicher Weise soll die Glutaminsäure beim coma hepaticum wirken. Auch hier kommt es zu einem starken Ansteigen des NH_3 -Gehaltes im Blut (16, 17, 18).

Einige Forscher führen den therapeutischen Erfolg auf eine adrenergische Weckwirkung zurück (19).

5. Therapeutische Anwendbarkeit der Glutaminsäure

Neben der Indikation beim coma hepaticum und zur Erweckung aus dem Insulinkoma erregte besonders die Beeinflussung des Gehirnstoffwechsels durch Glutaminsäure in letzter Zeit besonderes Interesse. So stellten verschiedene Untersucher nicht nur eine leichtere Dressierbarkeit bei Tieren fest (20), sondern glaubten auch über Behandlungserfolge an minderbegabten oder leistungsschwachen Kindern berichten zu können (21, 22, 23, 24, 25, 26, 27,). Andere klinische Nachprüfungen konnten diese Erfolge nicht bestätigen (28, 29, 30).

II. VITAMIN B_6

Unter der Bezeichnung Vitamin B_6 werden eine Reihe von Substanzen zusammengefasst: Pyridoxin, Pyridoxal, Pyridoxamin und beta-Pyrazin. Die chem. Natur des Vitamin B_6 , -Adernin-, wurde von Kuhn 1935 aufgeklärt. Es handelt sich um einen Pyridinabkömmling. Sein Vorkommen ist besonders groß in der Hefe, im grünen Gemüse, Getreidekeimlingen, im Hühnerei, Fischfleisch und in der Leber. Eine mäßige Speicherung des durch den Darm resorbierten Vitamins wird in der Leber, Niere und Muskulatur angenommen. Dabei ist es zum größten Teil an Eiweiß gebunden.

1. Avitaminose

Das klinische Bild des reinen Vitamin B_6 -Mangels ist erst seit einigen Jahren bekannt. Ältere Berichte beschreiben häufig Bilder bei denen es sich um den Mangel mehrerer Vitamine handelt. Reinen Vitamin B_6 -Mangel kann man durch ein spez. Antivitamin, das sog. Desoxypyridoxin erzeugen. Versuche, mit diesem Antivitamin am Menschen sind natürlich begrenzt. Am Tier konnte man aber wichtige und interessante Untersuchungen anstellen. Dabei stellte man bei allen Organismen, bei

Pflanzen, Tieren und Bakterien einen deutlichen Wachstumsstillstand fest (31). Daneben beobachtet man an Ratten nach Vitamin B₆-freier Ernährung mangelnde Gewichtszunahme (32). Muskelschwäche, Schuppung, Veränderung des Haarkleids an Pfoten und Nase (38) und nervöse Störungen in Form epileptiformen Krämpfen und Ataxie (34). Durch herabgesetzte Wasserausscheidung kommt es zum Auftreten von Ödemen (35). Die lymphatischen Organe und der Tymus zeigen deutlich Atrophie, während die Nebennieren hypertrophieren (33).

Bei Hunden und Schweinen stehen die nervösen und cerebralen Störungen im Vordergrund. Veränderungen des Blutbildes treten besonders eindeutig bei Schweinen in Erscheinung (36, 37,). Dabei kommt es zu Mikrocytose, Normoblastose, Leukopenie und Lymphopenie. Interessant waren auch Beobachtungen an Rhesusaffen, die bei B₆-Mangel arteriosklerotische Gefäßveränderungen aufwiesen. (38, 39, 40, 41,).

Über den Vitamin B₆-Mangel, und vor allem über den Bedarf des Vitamin B₆ beim Menschen liegen noch keine sicheren Nachweisreaktionen vor, Amerikanischen Forschern gelang es allerdings durch Versuche an schwachsinnigen Kindern wichtige Symptome einer Avitaminose herauszuarbeiten (42). Im allgemeinen rechnet man dazu heute folgende Erscheinungen: Veränderungen der Haut und Schleimhäute (43, 44,) Cheilosis (45), (ähnlich der bei Laktoflavinmangel auftretenden Veränderung), Mundwinkelrhagaden (46), Glossitis (47), neurologische Ausfälle, Polineuritis (48), Blutbildveränderungen (mikrocytäre, hypochrome Anämie und Leukopenie) (49, 50,) reduzierte Antikörperbildung (51, 52,) und Eiweißstoffwechselstörung (53).

2. Wirkung des Vitamin B₆ im intermediären Stoffwechsel

Aufklärung über die Wirkungsweise des Vitamin gelang durch biochemische Untersuchungen aus den letzten Jahren, welche zeigten, daß das Vitamin B₆ die Vorstufe eines Coencym darstellt und an vielen enzymatischen Reaktionen des Eiweiß- und Fettstoffwechsels beteiligt ist. Für die Regulation des Auf- und Abbaus der Eiweißkörper und Fette ist der Vitamin B₆-Spiegel der Gewebe von entscheidender Bedeutung.

Am Ganztier beeinflußt Vitamin B₆ die Ökonomie der Nahrungsausnutzung. Unter B₆-Gaben steigt die Fett- und Eiweißsynthese bei gleicher Nahrungszufuhr auf ein mehrfaches des Ausgangswertes an (54). Bei Mangel an Vitamin B₆ sind alle jene Funktionen herabgesetzt, die von einer

Eiweißsynthese abhängig sind, z. B. Antikörperbildung (55), Synthese der Plasmaalbumine (56), Blutbildung und Eisentransport (57), usw. Da die Synthese der Nikotinsäure aus Tryptophan durch Vitamin B₆ gefördert wird (58), beeinflußt letzteres auch den Stoffwechsel der Nucleotide (59). Unter Vitamin B₆ nimmt der Gehalt normaler und maligner Gewebe an Nucleinsäuren und Purinbasen zu (60). Es ist demnach verständlich, daß nicht nur physiologische, sondern auch krankhafte Wachstumsvorgänge durch Pyridoxin gesteuert werden. Das Wachstum verschiedenster experimentell erzeugter Tumoren wird durch B₆-Mangel gehemmt und durch B₆ Zufuhr beschleunigt (61, 62, 63,).

Aber nicht nur die Eiweißsynthese, sondern auch der Stoffwechsel der Fette wird durch Pyridoxin beeinflusst. Bei B₆ Mangel ist der Neutralfettgehalt der Leber herabgesetzt, sowie die Oxydation der freien Fettsäuren gehemmt (64). Daneben bestehen noch im einzelnen ungeklärte Wirkungen auf den Einbau und Abbau der essentiellen Fettsäuren, da im B₆ Mangelzustand die Jodzahl der Organ- und Plasmafettsäuren abnimmt (65, 66,). Da die essentiellen Fettsäuren den Serumcholesterinspiegel senken, und die Entstehung experimentell erzeugter Gefäßsklerosen verhüten, könnte der im Tierexperiment beobachtete günstige antisklerotische Einfluß des Vitamins über seine Wirkung auf den Stoffwechsel erklärt werden.

Der Hauptangriffspunkt des Vitamins im intermediären Stoffwechsel ist der Abbau und Umbau von Aminosäuren. Als Coferment in Form des Pyridoxals bzw. Pyridoxalphosphats ist es an folgenden Prozessen beteiligt (67):

1. Transaminierungsreaktionen
2. Racemisierung von Aminosäuren
3. beta-Dekarboxylierung
4. Aufbau und Abbau von Oxyaminosäuren und schwefelhaltiger Aminosäuren
5. Aufbau und Abbau des Tryptophans durch Beeinflussung des Ferments Kynurenase.

3. Über die therapeutische Anwendbarkeit

Über die therapeutische Anwendbarkeit der Vitamin B₆ Präparate liegen noch wenig überzeugende Berichte vor. Einige Autoren finden eine B₆ Therapie angezeigt in der Schwangerschaft (68), besonders bei der Hyperemesis gravidarum (69, 70). Gute Erfolge werden bei der Bekämpfung der Seekrankheit (71), und auch hier wiederum besonders bei Schwangeren beschrieben (72). Von verschiedenen amerik. Autoren wird B₆ erfolgreich angewandt bei Strahlenerkrankungen (73), zur Abkürzung der Narkosezeit oder zur Verhinderung von Narkoseerbrechen (74, 75, 76,). Auch bei neuromuskulären Erkrankungen wie Polineuritis (77), oder bei Agranulocytose und Granulocytopenie toxischen Ursprungs (78) glaubten einige Untersucher günstige Einflüsse zu beobachten. Alle diese Angaben sind noch sehr unsicher und fordern noch eingehende Nachprüfungen.

III. GEDANKEN ZUR EIGENEN THEMASTELLUNG

In dieser Arbeit wurden besonders eingehend die Transaminierungsreaktionen untersucht. Sie verlaufen bei allen Aminosäuren nach dem gleichen Schema (79): Das Wesen liegt in der Übertragung der NH₃-Gruppe einer Aminosäure unter Bildung einer Ketosäure auf das Pyridoxal wobei Pyridoxamin entsteht. In einer zweiten Reaktion gibt dieses die Amino-Gruppe unter Rückverwandlung in den Aldehyd an eine andere Ketosäure weiter.

Als Apofeferment der Transaminase ist Pyridoxal nur in Gegenwart von ATP wirksam. Man nimmt an, daß nicht Pyridoxal sondern sein Phosphorsäureester das Pyridoxalphosphat das eigentliche Coferment ist.

Wie bereits oben erwähnt, ist über den Vitamin B₆-Spiegel der Gewebe beim Menschen nur wenig bekannt. Bis heute konnte noch nicht sicher festgestellt werden, ob der Organismus eine Speicherungsmöglichkeit besitzt, sodaß das Vitamin im Körper im Überschuß vorhanden ist, oder ob für die Vitamin B₆-Konzentration die Kapazität des Aminosäurestoffwechsels begrenzt ist. Nun besteht aber erst nach Beantwortung dieser Frage die Möglichkeit etwas darüber auszusagen, ob durch therapeutische B₆-Gaben eine Förderung der Eiweißsynthese möglich und sinnvoll ist.

Aus diesem Grunde haben wir in den nachfolgenden Untersuchungen die Umwandlung der Glutaminsäure in die α -Ketoglutar säure als Modellreaktion für eine durch Pyridoxin katalysierte Reaktion herangezogen. Der Reaktionsablauf wurde vor und nach Zufuhr von Vitamin B_6 beim Menschen gemessen. Außerdem prüften wir ob das eigentliche Coencym, das Pyridoxalphosphat eine höhere Wirksamkeit besitzt, als die Vorstufe Pyridoxin. Wir gingen von der Überlegung aus, daß eine Steigerung der Desaminierungsreaktion der Glutaminsäure unter B_6 -Zufuhr dafür sprechen würde, daß die Reaktion im menschlichen Organismus durch die Konzentration des Coencyms begrenzt ist.

IV. METHODIK

1. Durchführung der Versuche:

Um einheitliche Versuchsbedingungen zu schaffen, wurden die Versuche unter Grundumsatzbedingungen, das heißt im Liegen, bei vollkommener Nüchternheit und normaler Raumtemperatur durchgeführt. Insgesamt kamen 14 Patienten aus unserem Krankengut mit leichteren Krankheits-symptomen, ohne wesentliche Stoffwechselstörungen (siehe Tabelle) zur Untersuchung. Diese erhielten innerhalb von 10 Minuten 2g Mg-Glutamat (Homburg) als 10 %ige Lösung i.v. injiziert. Aus der leicht gestauten Cubitalvene wurde vor und unmittelbar nach der Injektion Blut entnommen. Nach dieser Behandlung erhielten die Patienten 10 Tage lang täglich 500 mg Vitamin B_6 + per os. Am 11. Tag wurde dieselbe Belastung wie oben beschrieben wiederholt. Die gleichen Untersuchungen wurden bei 5 Patienten mit Hepatitis oder Leberzirrhose durchgeführt.

Zwei Patienten erhielten 6 und 12 Tage nach der ersten Belastung 50 mg bzw. 300 mg Codekarboxylase ++ i.v. injiziert. Jeweils 30 Minuten nach dieser Injektion erfolgte die Glutaminsäurebelastung in oben beschriebener Weise.

Bei einer Person wurde nach der ersten Belastung 6 Tage lang täglich 50 mg Codekarboxylase i.v. injiziert. Die zweite Belastung wurde am 7. Tag vorgenommen.

+ BENADON (Deutsche Hoffmann La Roche)

++ CODEKARBOXYLASE

2. Bestimmung der α -Ketoglutar säure im Serum:

Sofort nach der Entnahme aus der Cubitalvene wurde das Blut unter Eiskühlung rasch zentrifugiert. Das vorsichtig abpipettierte Serum wurde unmittelbar danach mit 6 %iger Perchlorsäure im Verhältnis 1 : 1 enteiweißt und wiederum scharf zentrifugiert. Nach Zusatz von Bromtymolblau als Indikator wurde unter tropfenweiser Zugabe von 3n KOH und unter laufendem Rühren vorsichtig neutralisiert. Das Filtrat wurde während all dieser Vorgänge eiskühlt gehalten.

Die Bestimmung der α -Ketoglutar säure in dem so vorbehandelten Extrakt wurde nach einer früher bereits beschriebenen Methode, nur geringfügigen Abweichungen durchgeführt.

3. Test:

Extrakt	4.50 ml
Diphosphorpyridinnukleotid red. (DPNH_2^+)	0.05 ml
3 m Ammoniumacetat	0.05 ml
m/20 Triäthanolpuffer mit 0,5 % Trilon pH 7.4 ⁺⁺ ad	6.00 ml
Glutaminsäuredehydrase (GSDH) ⁺⁺⁺	0.04 ml

Nach Zusatz von GS^{DH} wird die Extinktion t gemessen, dann 0,04 ml des Enzyms mit Glasstäbchen rasch in die Lösung gebracht, gemischt und sofort mit der Stoppuhr die Extinktion t_0 im U.V. bei $\lambda = 366$ am Photometer Eppendorf abgelesen. (Schichtdicke 2 cm). Weitere Ablesungen folgten bei t_3 , t_6 , t_9 , t_{10} , und t_{30} .

+	DPN red. Boehringer
++	Trilon/ = Äthylendiamintetraessigsäure, Natriumsalz Triplex III (Merck)
+++	GSDH Boehringer (25 mg Enzymprotein/ml)

4. Berechnung:

Da die im Test vorhandene Menge a-Ketoglutarensäure stöchiometrisch der oxydierten Menge DPN entspricht, ist die Abnahme der Extinktion des DPN ein Maß für die in der Testlösung vorhandene Menge a-Ketoglutarensäure. Ihre Berechnung erfolgt an Hand des Extinktionskoeffizienten für DPNH.

Die Extinktionsabnahme E ergibt sich aus der Differenz $t_{10} - t_0$. Eine Ablesung nach einer halben Sekunde, die Extinktion t_{30} , dient als Kontrollwert, ob ein Stillstand der Reaktion eingetreten ist. Durch Überlagerungen mit Fremdreaktionen kann es in einzelnen Seren vorkommen, daß die Extinktion nach 10 Minuten noch weiter abnimmt. Eine solche Extinktionsabnahme müßte durch Extrapolation eliminiert werden. Wir konnten aber in den in dieser Arbeit untersuchten Seren nie solche Störungen beobachten.

also:

$$\text{Berechnung: } E (= t_{10} - t_0) \cdot \frac{M_{a\text{-KGS}}}{E_{\text{DPN}}} = \text{mg a-KGS/ml der Testlösung}$$

$$M_{a\text{-KGS}} \text{ (Molekulargewicht der a-Ketoglutarensäure)} = 146$$

$$E_{\text{DPN}} \text{ (Extinktionskoeffizient von DPNH für 1 Mol und 1 ml bei } 25^{\circ}\text{)} \\ = 3,448 \cdot 10^3$$

V. ERGEBNISSE

Die Ergebnisse unserer Untersuchungen an 14 Stoffwechselgesunden und 5 Leberkranken Versuchspersonen sind in Tabelle I und II zusammengestellt.

Es wurde in den vorliegenden Untersuchungen nur der unmittelbar nach Ende der Glutaminsäureinjektion zu beobachtende Gipfel des a-Ketoglutarisäureanstiegs gemessen. Die Differenz der Extinktionswerte zwischen t_0 und $t_{10} = d$ betrug im Mittel 0,066 (+- 0,028) a-Ketoglutarisäure. Eine signifikante Abweichung von diesem Mittelwert zeigte sich bei der von uns zur Untersuchung herangezogenen Patientengruppe mit verschiedensten Krankheitsbildern nicht. Lediglich bei schwerer Hepati-

tis und Leberzirrhose fanden wir einen deutlich erhöhten Anstieg des α -Ketoglutarsäurewertes. Dieser Befund wurde bereits in einer früheren Arbeit beschrieben. Für die Berechnung des Mittelwertes wurden diese Patienten nicht berücksichtigt.

Die zweite Glutaminsäurebelastung, die nach 10tägiger Verabreichung von täglich 500 mg Vitamin B₆ (Benadon) durchgeführt wurde, zeigte einen mittleren α -Ketoglutarsäureanstieg, nach Glutaminsäuregabe, von 0.116 mg %. Er war also gegenüber der ersten Belastung deutlich erhöht.

Entsprechend dem wesentlich höheren ersten d-Wert bei Leberkranken kam es zu einem außerordentlich hohen Anstieg des zweiten d-Wertes nach 10tägiger Benadongabe (siehe Tabelle).

Bei der intravenösen Verabreichung von Pyridoxalphosphat sahen wir weder nach einmaliger, noch nach 10tägiger Applikation irgend eine Wirkung auf die Umwandlung der Glutaminsäure in α -Ketoglutarsäure.

VI. DISKUSSION

Wie unsere Versuche zeigen, ist es möglich beim Menschen durch längere perorale Verabreichung von Vitamin B₆ die Umwandlung der Glutaminsäure in α -Ketoglutarsäure zu steigern. Dieser Befund erlaubt verschiedene Deutungen.

Wir haben einmal angenommen, daß die Gewebe, in denen sich Transaminierungsvorgänge abspielen einen Überschuß der an der Reaktion beteiligten Enzyme gegenüber den Coencymen besitzen. Damit käme die Steigerung des Glutaminsäureumsatzes durch die Ergänzung des Coenzymdefizits zustande.

Unter diesen Umständen wäre es therapeutisch wichtig in entsprechenden Fällen Vitamin B₆ in hohen Dosen zuzuführen. Wie bereits in der Einleitung erwähnt, sind die Stoffwechselwirkungen des Vitamins ganz besonders auf die Eiweißsynthese gerichtet. So wissen wir, daß es sowohl die Bildung der Plasmaeiweißkörper und der Antikörper, als auch die der Strukturproteine der Blutzellen beeinflusst. Daneben stimuliert es auch einzelne spezifisch eiweißgebundene Reaktionen wie z. B. den Eisentransport. Somit wäre also das Vitamin in all denjenigen Fällen indiziert, in

denen eine Förderung der Synthese spez. oder unspezifischer Proteine erzielt und erwünscht wird.

Es ließe sich aber noch diskutieren, wie weit andere Mechanismen an dem von uns beobachteten Effekt mit beteiligt sind. Es wäre z. B. durchaus möglich, daß das Gleichgewicht der Reaktion α -Ketoglutarat - Glutaminsäure, das unter physiologischen Bedingungen auf Seiten der Glutaminsäure liegt unter sehr hohen Pyridoxindosen in Richtung der Desaminierung verschoben wird.

Eine Klärung dieser Probleme gelingt nur durch Untersuchung weiterer Pyridoxin abhängiger Reaktionen. Ein Vorschlag wäre die Untersuchung der Synthese des Nikotinsäureamids oder des Xanthurensäureabbaus (80) unter dem Einfluß des Vitamins.

VII. ZUSAMMENFASSUNG

In vorliegenden Untersuchungen wurde an 17 Stoffwechselgesunden und 5 Leberkranken die Umwandlung von Glutaminsäure in α -Ketoglutarat unter dem Einfluß von Vitamin B₆ untersucht.

Die Versuchspersonen erhielten morgens nüchtern 2 g Mg-Glutamat in einer 10 %igen Lösung innerhalb von 10 Minuten i. v. injiziert. Vor und unmittelbar nach der Injektion wurde Blut aus der Vene entnommen. In beiden Blutproben wurde α -Ketoglutarat mit einer enzymatischen Testmethode bestimmt.

Dieselben Untersuchungen wurden nach einer 10tägigen Behandlungsperiode mit täglich 500 mg B₆ (Benadon) wiederholt.

Vor der B₆ Behandlung betrug die Differenz der α -Ketoglutaratwerte vor und nach der Glutaminsäureinjektion (=d) im Mittelwert 0,066 mg%.

Dieser d-Wert stieg nach der Vitamin B₆ Applikation auf einen Mittelwert von 0,116 mg % an. Die Unterschiede sind signifikant.

Dieselben Untersuchungen wurden bei 4 Patienten mit Virushepatitis und bei einem mit Leberzirrhose durchgeführt. Bei dieser Gruppe war bereits der erste d-Wert beträchtlich höher als bei den übrigen Patienten. (Mit-

telwert für $d = 0,173 \text{ mg \%}$). Nach B_6 Gaben kam es zu einem außerordentlich hohen Anstieg der zweiten d -Werte. (Mittelwert für $d = 0,347 \text{ mg\%}$).

Zwei Patienten erhielten 6 und 12 Tage nach der Glutaminsäureinjektion 50 bzw. 300 mg Codekarboxylase i.v.

30 Minuten danach wurde die zweite Glutaminsäurebelastung durchgeführt. Eine Änderung des alpha-Ketoglutaratsäureanstiegs mit und ohne Codekarboxylase war nicht festzustellen.

Auch eine 6 Tage lang durchgeführte Behandlung mit täglich 50 mg Codekarboxylase i.v. führte nicht zu einem Anstieg des d -Wertes.

VIII. TABELLEN

TABELLE I

Patient	klin. Diagnose	d ⁺	d nach Behandlung ⁺⁺
A. M.	veget. Dystonie	0.065	0.162
B. W.	Bronchialcarzinom	0.078	0.096
C. V.	Kreislaufstörung	0.047	0.124
D. K.	Multiple Sklerose	0.071	0.181
E. W.	Nierencyste links	0.059	0.088
F. B.	cardiale Insuff.	0.032	0.070
G. G.	Cystitis	0.110	0.122
H. H.	Pleuritis	0.045	0.065
I. S.	Pleuritis	0.056	0.208
K. Sch.	Melanosarkom	0.026	0.056
L. P.	veget. Dystonie	0.061	0.081
M. G.	Hypacidität	0.103	0.132
N. K.	Schilddrüsenerkr.	0.051	0.066
O. H.	Darmspasmen	0.121	0.167
Mittelwerte:		0.066	0.116
Streuung:		0.0283	0.0488

TABELLE II

Patient	klin. Diagnose	d	d nach Behandlung
A. E.	akute Hepatitis	0.195	0.282
B. G.	Leberzirrhose	0.191	0.232
C. P.	Hepatitis	0.180	0.404
D. S.	Hepatitis	0.187	0.509
E. A.	Hepatitis	0.115	0.309
Mittelwerte:		0.173	0.347

d⁺ Differenz der α -Ketoglutar säure in mg % vor und nach Glutaminsäureinjektion. 20 cm³ 10 % Mg- Glutamat Homburg innerhalb von 10 Minuten i.v. injiziert. Blutentnahme 0 Min. und 10 Min.

d⁺⁺ über 10 Tage täglich 500 mg Vitamin B₆ (Benadon) per os.

Zum Schluß meiner Ausführungen möchte ich Herrn Professor Dr. W. SEITZ danken, für die mir an der Medizinischen Poliklinik gebotene Arbeitsmöglichkeit.

Für die Überlassung eines Themas darf ich Herrn Oberarzt Dr. A. STUHLFAUTH meinen Dank aussprechen.

Frau Dr. A. ENGELHARDT bin ich für ihre Hilfe und die wertvollen Ratschläge sehr dankbar.

LITERATURVERZEICHNIS

1. Ritthausen: J. prakt. Chemie 99, 454, 1866
2. Krebs C.: Biochem. J. 29, 1620, 1935
3. Quastel R. u. Wheatly F.: Biochem. J. 26, 725, 1932
4. Cochen P.P.: Symp. Resp. Enzym Res. 210, 1942
5. Lehnartz E.: Einführung in d. chem. Phys. 369, 1948
6. Copenhaver J.M.; J. Biol. Chem. 183, 73, 1950
Mc Shan u. Meyer
7. Olson J. A., u. Anfinsen: J. Biol. Chem. 202, 841, 1953
8. Strecker H.J.: Arch. Biochem. Biophys. 46, 128, 1953
9. Green L., Leloir u. Nocito: J. Biol. Chem. 161, 559, 1945
10. Snell E. E.: J. Biol. Chem. 157, 491, 1945
11. Roberts u. Frankel: J. Biol. Chem. 187, 55, 1950
12. Awarapara, Landua, Fuerst, Seale: J. Biol. Chem. 187, 35, 1950
13. Krebs C.: Biochem. J. 29, 1951, 1935
14. Richter und Dawson: J. Biol. Chem. 176, 1199, 1948
15. Weil Malherbe H.: Biochem. J. 30, 665, 1936
16. Editorial K.M.: Brit. Med. J. 859, 4892, 1954
17. Woodrow C. L., Froome K. und Lawrence J.H.: Lancet 265, 1290, 1953
18. Riddel A. G. u. Mc. Dermott W. V.: Lancet 266, 1263, 1954
19. Weil-Malherbe H.: Umschau 55, 230, 1955
20. Zimmermann G. u. Ross: Arch. of Neurol. 51, 446, 1944
21. Schwöbel: Neurol. Psychiatrie 108, 331, 1950
22. Schwöbel: Nervenarzt 21, 103, 1951
23. Schwöbel: Kinderpsychiatrie 19, 101, 1952
24. Seliger G. L.: ärztl. Wochenschrift 6, 622, 1951
25. Mall: Deutsche Med. Woch. 76, 526, 1951
26. Nolte F.: Z. Heilpädagogik Mai 1952
27. Tschakert: Medizinische 23, 1953
28. Villinger R.: Med. Welt 20, 1111, 1951
29. Whitney: Am. J. Ment. Def. 56, 253, 1951
30. Kandik C. M.: Am. J. Psychiat. 107, 526, 1951
31. Landois-Rosemann: Physiol. d. Mensch. 306, 1950

32. Grégoire Charles: Arch. Inter. Pharm. 78, 313, 1949
33. Swarzmman L.G.: J. Nutrit. 38, 131, 1949
34. Sinclair H.M.: Proc. Nutr. Soc. Cambridge 12, 94, 1953
35. Stebbins B. Robert: Americ. J. Physiol. 166, 538, 1951
36. Carpenter J.K.: Internat. Z. Vitaminf. 24, 241, 1952
37. Wertmann Kenneth: J. Nutrit. 57, 103, 1955
38. Schroeder A. Henry: J. Chronic. Dis. 2, 28, 1955
39. Thedering F.: Die Med. 51, 1763, 1955
40. Rinehardt J.F.u. Greenberg L.:
Americ. J. Path. 25, 481, 1949
41. Rinehardt J.F.u. Greenberg L.
Arch. of Path. 51, 12, 1951
42. Snydermann E.: Federat. Proc. 9, 371, 1951
43. Vilter R.W.u. Friedemann:
Federat. Proc. 3, 776, 1954
44. Mueller J.F.u. Vilter R.W.:
J. Clin. Invest. 29, 193, 1950
45. Machella T.E.: Am. J. Med. Sci. 203, 114, 1942
46. Thedering F.: Med. Klin. 35, 1463, 1955
47. Snydermann S.E.: Federat. Proc. 37, 483, 1950
48. Vilter R.W.: J. Lab. Clin. Med. 42, 335, 1953
49. Sweetmann A.C., Murphy:
Lancet 160, II, 1952
50. Taylor H.: Proc. Roy. Soc. Med. 39, 297, 1946
51. Büsing K.H.: Z. Vitaminf. 22, 313, 1950/51
52. Stoerk C.H., Eisen H.W., John H.:
J. Exper. Med. 85, 365, 1947
53. Wiss O.: Hoppe Seylers Z. phys. Chem. 293,
106, 1953
54. Sure B, u. Eastering L.: J. Nutrit. 39, 393, 1949
55. Ludovici P.P., Axelbrod A.E.:
Proc. Soc. Exper. Biol. Med. 76, 665,
1951
56. Greenberg L.D., Hoessley I.B., Brooks R. und Rinehardt I.F.:
Proc. Soc. Exper. Med. Biol. 79, 425, 1952
57. Gübler C.I.: J. Biol. Chem. 178, 989, 1949
58. De H, N. und Guha S.R.:
Ind, J. Med. Res. 39, 343, 1951

59. Kring I.P., Ebisuzaki K.: J. Biol. Chem. 195, 591, 1952
60. Ceredo L. R., Lombardo M.E., Ready D.V.N., Travers I.I.:
Proc. Soc. Exper. Biol. Med. 80,
648, 1953
61. Loeffler John B.: Cancer Res. 11, 481, 1952
62. Copeland, Schaeffer A.D.:
Cancer Res. 10, 786, 1950
63. Stoerk C. Herbert: J. Biol. Chem. 171, 437, 1947
64. Carter W.C., Phizackerley P.I.:
Biochem. J. 49, 227, 1951
65. Tulpule P. G., Patwardhan V.N.:
Arch. Biochem. Biophys. 39, 450, 1952
66. Tulpule P.G., Patwardhan V.N.:
Ind. J. Med. Res. 38, 3, 1950
67. Braunstein A.E., Semjakin M.M.:
Dokl. Acad. Nauk. SSSR 86, 1115, 1952
68. Wachstein M.: J. Lab. Clin. Med. 40, 550, 1952
69. Hart B.E.: Am J. Obst. a. Gyn. 48, 251, 1944
70. Guhr G.: Med. Klinik 26, 914, 1952
71. Gruhler J.: Deut. Med. Woch. 1, 109, 1955
72. Ley K.H.: Die Med. 46, 1617, 1955
73. Shorvon L. M.: Brit. J. Radiol. 19, 369, 1946
74. Hestermann W.: Med. Klin. 49, 523, 1954
75. Renzo, Corno und Carlo Deza:
J. Americ. Med. Ass. 160, I, 1956
76. Colombo O.: Ref. J. Am. Med. Ass. 152, 1484, 1953
77. Kircher W.: Med. Klinik 31, 1026, 1952
78. Cantor M. M.: Canad. Med. A. J. 52, 368, 1945
79. Metzler D. E., Snell E. E.:
J. Am. Med. Soc. 74, 979, 1952
80. Maske Helmut: Klin. Wochenschrift 11, 561, 1957

LEBENS LAUF

Am 2. April 1933 wurde ich in Abensberg Ndb. als 3. von 6 Kindern geboren. Mein Vater Josef Schneeberger ist Bäckermeister. Die Volksschule besuchte ich in Abensberg. Von 1943 bis 1951 war ich Schülerin der Mädchenoberrealschule in Regensburg. Im Sommer 1951 machte ich dort das Abitur. Anschließend arbeite ich ein Jahr als Werkstudentin in der Südd. Zellwolle AG in Kelheim im physikalisch-chemischen Labor und im Fotolabor. 1952 begann ich das Medizinstudium an der Universität Würzburg. Nach bestandenem Physikum hörte ich zwei Semester an der Universität Köln. Im Sommer 1956 immatrikulierte ich mich an der Universität München. Im Frühjahr 1958 habe ich das Staatsexamen abgelegt.

